



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

دانشکده پزشکی

**گزارش نهایی طرح تحقیقاتی ( یا پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی ) :**

**مقایسه تاثیر سالبوتامول و شیف پروژسترون درپیشگیری از**

**زایمان زودرس مجدد**

دانشجو

سیده فاطمه موسوی

استاد راهنما

دکتر الهام رحمانی، استادیار گروه زنان

دکتر شهناز احمدی، دانشیار گروه زنان

استاد مشاور

دکتر کامران میرزایی، استادیار

شهریور ماه ۱۳۹۱



وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان بوشهر

دانشکده پزشکی

\*\*\*\*\*

پایان نامه ی خانم سیده فاطمه موسوی به شماره دانشجویی ۸۴۰۲۳۳۴

فارغ التحصیل سال ۱۳۹۱ که تحت عنوان:

مقایسه تاثیر سالیوتامول و شیاف پروژسترون درپیشگیری از زایمان زودرس مجدد

زیر نظر سرکار خانم دکتر الهام رحمانی، استادیار گروه زنان نگاشته شده و به شماره .....

در دفتر پایان نامه های این دانشکده به ثبت رسیده و در تاریخ ۱۳۹۱/۶/۲۸ مورد بحث و نقد هیئت داوران قرار گرفته و با توجه

به نمره استاد راهنما و استاد محترم مشاور و نظر داوران با نمره نهایی ..... مورد تصویب قرار گرفت.

استاد راهنما : سرکار خانم دکتر الهام رحمانی

استاد راهنما: سرکار خانم دکتر شهناز احمدی

استاد مشاور : جناب آقای دکتر کامران میرزایی

عضو هیئت داوران .....

عضو هیئت داوران .....

معاون امور پژوهشی دانشکده

رئیس دانشکده

سلام الله على من  
آمن به



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

دانشکده پزشکی

گزارش نهایی طرح تحقیقاتی ( یا پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی ) :

## **مقایسه تاثیر سالبوتامول و شیف پروژسترون درپیشگیری از زایمان**

### **زودرس مجدد**

دانشجو

سیده فاطمه موسوی

استاد راهنما

دکتر الهام رحمانی، استادیار گروه زنان

دکتر شهناز احمدی، دانشیار گروه زنان

استاد مشاور

دکتر کامران میرزایی، استادیار

این طرح باتصویب و حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر اجرا

گردیده است

. شهریور ماه ۱۳۹۱

# تقدیم به

پدرم که عالمانه به من آموخت تا چگونه در عرصه زندگی، ایستادگی را تجربه نمایم.

و به مادرم، دریای بی کران فداکاری و عشق که وجودم برایش همه رنج بود و وجودش برایم همه مهر

و به همسرم، اسطوره زندگیم، پناه خستگیم و امید بودم

و به خواهر و برادرم که وجودشان شادی بخش و صفایشان مایه آرامش من است.

با تقدیر و تشکر شایسته از استادان فرهیخته و فرزانه ام

سرکارخانم دکتر الهام رحمانی،

و سرکار خانم دکتر شهناز احمدی ،

و جناب آقای دکتر کامران میرزایی،

که با نکته های دلاویز و گفته های بلند ، صحیفه های سخن را علم پرور  
نموده و همواره راهنما و راه گشای من در اتمام واکمال پایان نامه بوده  
اند.

همچنین از پدر و مادر عزیز و دلسوز و همسر مهربانم که آرامش روحی و  
آسایش فکری فراهم نمودند تا با حمایت های همه جانبه در محیطی  
مطلوب ، مراتب تحصیلی و نیز پایان نامه درسی را به نحو احسن به اتمام  
برسانم سپاسگزاری می نمایم

## فهرست

### چکیده

#### فصل یک: مقدمه، بررسی متون و هدف

- مقدمه و بررسی متون ..... ۲
- اهداف ..... ۲۳
- فرضیات یا سوالات پژوهشی ..... ۲۳

#### فصل دوم : مواد و روش کار

- روش انجام کار ..... ۲۵

#### فصل سوم: نتایج

- نتایج ..... ۲۸

#### فصل چهارم : بحث

- بحث ..... ۳۹

#### فصل پنجم: نتیجه گیری

- نتیجه گیری ..... ۴۵

#### فصل ششم : محدودیت ها

- محدودیت ها ..... ۴۷

#### فصل هفتم: پیشنهادات

- پیشنهادات ..... ۴۹

- منابع ..... ۵۱

۵۷.....چکیده انگلیسی

۵۸.....متن

۶۰.....مقاله

۷۰.....منابع



## مقایسه تأثیر سالبو تامول و شیاف پروژسترون در جلوگیری از زایمان زودرس مجدد

الهام رحمانی ، شهناز احمدی ، سیده فاطمه موسوی

### چکیده

**مقدمه:** زایمان زودرس یکی از عوارض شایع زمان بارداری است که می تواند باعث اختلالات جسمی و عقلانی در نوزادان گردد و در صورت وقوع زایمان زودرس هزینه و وقت بسیار زیادی را به خود اختصاص می دهد. پس پیشگیری اولیه و حتی جلوگیری از عودهای مکرر آن می تواند در وقت، هزینه و رفع مشکلات جسمی و روحی نوزادان و حتی والدین آنها کمک بسزایی داشته باشد. بنابراین هدف از این مطالعه جلوگیری از عود مجدد زایمان زودرس و مقایسه اثر سالبو تامول و شیاف پروژسترون در جلوگیری از عود زایمان زودرس می باشد.

مواد و روش ها: تعداد ۸۰ خانم بارداری که قبلاً مبتلا به زایمان زودرس بوده و کنترل شده بودند جهت جلوگیری از عود زایمان زودرس به طور تصادفی به دو گروه ۴۰ نفره تقسیم شدند. به گروه شاهد سالبو تامول و در گروه مداخله شیاف رکتالی پروژسترون به مدت یک هفته تجویز گردید و بیماران را جهت عود مجدد زایمان زودرس تا هفته ۳۷ بارداری تحت پیگیری قرارداد و از نظر پاسخ دارویی، عوارض دارویی، تحمل دارویی و جلوگیری از مشکلات تنفسی نوزاد متولد شده پیگیری گردید و تحلیل های آماری انجام شد.

نتایج: مقایسه دو گروه از نظر سن، GADelivery، GASONO، GALMP، فاصله بین PLP و delivery تفاوت معناداری بین دو گروه مشاهده نشد.

هم چنین از نظر pain.before ، pain.after ، past hx of plp، ICU admission، نوزاد RDS ، نوزادی و همچنین before dilatation ، before dilatation، after effacement، before effacement، تفاوت آماری معناداری بین دو گروه شرکت کننده وجود نداشت. ( $P > 0.05$ )

نتیجه گیری: از انجام این طرح اینطور نتیجه گیری شد که سالبو تامول و شیاف پروژسترون در جلوگیری از بروز زایمان زودرس مجدد تأثیر مشابهی داشته و تفاوت آماری در دو گروه دیده نشد.

واژگان کلیدی: زایمان پیش از موعد، عود زایمان زودرس، بتا بلاکرها، سالبو تامول، شیاف پروژسترون

# فصل اول:

## مقدمه

## بررسی متون و هدف

## PLP یا زایمان پیش از موعد:

مدت نرمال حاملگی در انسان ۳۷ تا ۴۲ هفته بارداری می باشد. زایمان پره ترم به تولد نوزاد قبل از هفته ۳۷ بارداری اطلاق می شود. اگرچه در طول قرن گذشته میزان مرگ و میر نوزادان در ایالت متحده کاهش چشمگیری پیدا کرده است، این میزان از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۵ ثابت باقی مانده است (2008 Mathews and MacDorman) و در بسیاری از کشور ها شیوع آن در حال افزایش است. هم اکنون شیوع آن ۱۵٪ ذکر شده است (۱،۲) در نتیجه موضوع زایمان پره ترم همچنان به عنوان یکی از مشکلات بهداشتی عمده مطرح می شود.

زایمان های پره ترمی که با اندیکاسیون طبی صورت می گیرد عامل اصلی این افزایش هستند. تعدادی از موربیدیت ها که عمدتاً ناشی از نارس بودن اعضای مختلف بدن هستند، در نوزادانی که قبل از هفته ۳۷ حاملگی به دنیا می آیند در مقایسه با نوزادانی که در هنگام ترم متولد می شوند افزایش چشمگیری پیدا می کنند.

دلایل افزایش تولد نوزادان پره ترم متنوع هستند از جمله: تغییر در تولدهای چند قلو، افزایش تداخلات مامایی، بهتر شدن وضعیت تحقیق و ارزیابی در تولدهای پره ترم و افزایش استفاده از سونوگرافی برای تضمین سن حاملگی است. نوزادی که قبل از ترم متولد می شود ممکن است مطابق با سن حاملگی کوچک، مناسب یا بزرگ باشد ولی هنوز مطابق سن حاملگی کوچک و نارس است. علاوه بر اینها از محدودیت رشد رحمی نیز رنج می برد.

مرگ و میر و موربیدیتی پری ناتال به طور قابل توجهی از هفته ۲۶-۲۴ حاملگی به بعد کاهش می یابد. میزان بقا در هفته ۲۴ تقریباً ۲۰٪ و در هفته ۲۵ حاملگی به ۵۰٪ می رسد. تقریباً به ازای هر روز ۴٪ احتمال بقا وجود دارد. بقای نوزادان عمدتاً تحت تاثیر سن حاملگی و میزان تکامل نوزاد (نه فقط وزن) قرار دارد (۱،۲)

مساله مهم دیگر غیر از بقای نوزاد، کیفیت زندگی نوزادان نارس و کم وزن است. بدیهی است اختلالات شدید جسمی و عقلانی در بسیاری از بچه ها بروز می کند. از عوارض دیگر زایمان پره ترم افزایش سندرم زجر تنفسی نوزادان نارس است. به علاوه هزینه نگهداری و درمان این نوزادان نیز مشکل عمده ای برای بسیاری از خانواده ها و کشور هاست (۲)

اهمیت زایمان زودرس در افزایش شیوع مرگ و میر نوزادان در ۲۸ روز اول زندگی می باشد(۷)

ریسک فاکتورهای زایمان پره ترم: وقایع متعددی را در زایمان زودرس دخیل دانسته اند. از جمله خونریزی دسیدوا (دکولمان) عوامل مکانیکی (اتساع بیش از حد رحم، بی کفایتی سرویکس) تغییرات هورمونی و عفونت های بالینی یا تحت بالینی.

۱- مکانیسم های هورمونی: پروژسترون: در بسیاری از حیوانات، محرومیت رحم از هورمون مهاری پروژسترون نقش اساسی در شروع زایمان ایفا میکند.

در گوسفند ترشح ACTH جنینی و افزایش تولید کورتیزول مسوول تغییرات فوق می باشد. در انسان نه ترشح کورتیزول از غدد آدرنال جنینی افزایش چشمگیری می یابد و نه ترشح پروژسترون کاهش قابل توجهی پیدا می کند. با این حال نسبت پروژسترون به استروژن قبل از شروع زایمان حایز اهمیت می باشد. استریول ممکن است به عنوان سیگنالی از سوی جنین نشانگر بلوغ او باشد. تولید استریول در آخرین ماه حاملگی افزایش می یابد. مقادیر زیاد استریول به مانند استرادیول قادر به تحریک رشد رحم میباشد. گزارشاتی مبنی بر افزایش نسبت استرادیول به پروژسترون در اواخر حاملگی وجود دارد.

در انسان تجویز داروهای آنتی پروژسترون

(onapristane or zk98299 and mirepistane or pu486)

پاسخدهی رحم را افزایش داده و ظرف ۱۲ تا ۴۸ ساعت موجب القای تغییرات سرویکس می شود. مطلب فوق حاکی از این است که پروژسترون در جلوگیری از شروع زایمان نقش دارد.

اکسی توسین: تجویز اکسی توسین به زنان حامله باعث ایجاد رمی می شود. سطح اکسی توسین طی مرحله اول زایمان افزایش قابل ملاحظه ای می یابد و میزان افزایش طی مرحله دوم زایمان چشمگیرتر می شود. غلظت اکسی توسین در خون شریان نافه بیشتر از خون ورید نافه یا خون مادر است. یافته فوق حاکی از آن است که اکسی توسین طی زایمان منشا جنینی دارد. حساسیت رحم به اکسی توسین چند روز قبل از زایمان افزایش می یابد.

تراکم گیرنده های اکسی توسین یکی از علل اصلی افزایش انقباضات رحمی است.

تعداد گیرنده های اکسی توسین در میومتر رحم با پیشرفت حاملگی و حتی در زمان زایمان افزایش پیدا می کند. افزایش گیرنده های اکسی توسین نتیجه افزایش سطح استروژن می باشد.

پروستاگلاندین ها: افزایش غلظت پروستاگلاندین ها در مایع آمنیوتیک، اندومتر، دسیدوا، میومتر و خون در جریان زایمان حاکی از اهمیت آنها در روند زایمان می باشد. تجویز پروستاگلاندین ها موجب القای زایمان شده و مهار کننده های سنتر پروستاگلاندین شروع زایمان را به تعویق می اندازند. اکسی توسین آزاد سازی پروستاگلاندین از گیرنده های دسیدوآیی را تحریک می کند.

سایر عوامل: برخی از اندوتلین ها منقبض کننده قوی رحم هستند. هر چند سطح اندوتلین به هنگام زایمان افزایش می یابد حساسیت رحم و تعداد گیرنده های اندوتلین در رحم حامله افزایش پیدا می کند.

اکسید نیتریک موجب شل شدن عضلات صاف عروق شده و شاید در غیر فعال کردن رحم دخیل باشد.

در نتیجه می توان چنین فرض کرد که زایمان نتیجه پیدایش یک محیط استروژنی است. این محیط استروژنی با ایجاد تغییراتی در هیپوفیز مادر موجب افزایش ساخت و ترشح اکسی توسین می شود. ممکن است استروژن روی جفت و سرویکس نیز اثراتی داشته باشد. به دنبال کاهش پروژسترون ضد استروژن تعداد گیرنده های اکسی توسین، تولید پروستاگلاندین و تعداد و اندازه اتصالات منفذ دار افزایش می یابد. به محض آماده شدن سرویکس، غشاها و دسیدوا در معرض باکتریهای واژن قرار گرفته و شروع یک پاسخ التهابی منجر به آزادسازی سیتوکین ها و پروستاگلاندین ها می شود. در این مرحله وقایع پاراکرین بر اثرات اندوکرین غالب می شود. برخی وقایع مانند عفونت می توانند برفاز اندوکرین زایمان غلبه پیدا کنند(۱)

۲-عوامل مربوط به شیوه زندگی: رفتارهای اجتماعی از قبیل کشیدن سیگار، تغذیه بد، افزایش وزن کم مادر در طی حاملگی و استفاده از داروهایی نظیر کوکائین و الکل نقش مهمی در میزان بروز و عاقبت نوزاد کم وزن ایفا می کند. عوامل مادری دیگری که دخالت آنها در این زمینه مطرح شده است: سن کم مادر، فقر، کوتاهی قد مادر، کمبود ویتامین C، و عوامل شغلی مثل راه رفتن یا ایستادن طولانی مدت، شرایط کاری طاقت فرسا و زیاد بودن ساعات کاری هفتگی (casanueva و همکاران ۲۰۰۵-Gieclinsky و همکاران ۲۰۰۲-kramer و همکاران ۱۹۹۵-)

عوامل روانی مانند افسردگی، اضطراب و استرس مزمن نیز در ارتباط با زایمان پره ترم گزارش شده اند.

(cooper و همکاران ۱۹۹۶-Li و همکاران ۲۰۰۸-Littelton و همکاران ۲۰۰۷-mercier ۲۰۰۰)

Neggers و همکاران ۲۰۰۴، در زنانی که در اثر سوء استفاده فیزیکی دچار آسیب شده بودند ارتباط معنی داری را بین وزن کم هنگام تولد و زایمان پره ترم کشف کردند.

### ۳-عوامل طبی و مامایی:

عوامل طبی و مامایی دخیل در plp بسیار متنوع هستند که بیشترین درصد مربوط به plp خود به خود (با یا بدون ROM) می باشد و موارد باقیمانده شامل پره اکلامپسی، دکولمان، IUGR، دیسترس و مرگ جنین هستند. سایر عوامل نادرتر شامل هایپرتانسیون مزمن، جفت سرراهی، چند قلوئی، خونریزی غیر قابل توجیه، دیابت، ایزوایمونیزاسیون Rh و ناهنجاری مادر زادی می باشد.

### ۴-عوامل ژنتیکی:

ماهیت راجعه، خانوادگی و نژادی زایمان پره ترم باعث ارائه این فرضیه شده است که عوامل ژنتیکی احتمالاً در ایجاد زایمان پره ترم نقش سببی دارند (Anun و همکاران ۲۰۰۹، Lie و همکاران ۲۰۰۶، ward و همکاران ۲۰۰۵)

### ۵- بیماری پریدنتال:

التهاب لثه: التهاب بی هوازی مزمنی است که حدود ۵۰٪ زنان حامله ایالات متحده را گرفتار می کند (Goepfert و همکاران ۲۰۰۴) مطالعات انجام شده به این نتیجه رسیده است که بیماریهای پریدنتال ارتباط معنی داری با زایمان پره ترم داشته است.

### ۶-ناهنجاریهای مادرزادی:

Dolan و همکارانش در سال ۲۰۰۷ دریافتند که ناهنجاریهای مادرزادی با زایمان پره ترم و وزن کم هنگام تولد ارتباط داشته اند.

۷-فاصله بین حاملگی ها و زایمان پره ترم:

از مدتها قبل مشخص شده بود که کوتاه بودن فاصله بین حاملگی ها با پیامدهای نامطلوب پری ناتال ارتباط دارد.

Conda-Agudelo و همکاران (۲۰۰۶) در متاآنالیز جدید خود گزارش کردند که فواصل کمتر از ۱۸ ماه و بیشتر از ۵۹ ماه سبب افزایش خطر زایمان پره ترم و نوزادان SGA می شود.

۸- سابقه زایمان پره ترم:

یکی از عوامل اصلی لیبر پره ترم، سابقه قبلی زایمان پره ترم است. در یک بررسی خطر زایمان پره ترم راجعه در زنانیکه حاملگی اول آنان نیز پره ترم بوده در مقایسه با زنانیکه نوزاد اول خود را در زمان ترم، به دنیا آورده بودند ۳ برابر شده بود.

۹- عفونت:

عفونت ها با فعال کردن سیستم ایمنی ذاتی، زایمان پره ترم را بر می انگیزند. مکانیسم این پدیده به شرح زیر است: میکروارگانیزم ها موجب تحریک آزاد شدن سیتوکین های التهابی شده که خود به تحریک تولید پروستاگلاندین ها و تحریک انقباضات رحمی ناشی از آن ویا تولید آنزیم های تجزیه کننده ماتریکس می شود که سبب پارگی پره ترم پرده ها می شوند.

دو میکروارگانیزم به نام های اوره آ پلاسما اوره آلیتیکوم و مایکوپلاسما هومینیس، به عنوان پاتوژنهای احتمالی در این زمینه مطرح شده اند. Morency و bujold با انجام متاآنالیزی بر روی ۶۱ مطالعه چنین عنوان کردند که تجویز داروهای ضد میکروبی در سه ماهه دوم ممکن است از وقوع بعدی زایمان پره ترم جلوگیری کند.